



Антибиотикорезистентность сегодня. Возможные альтернативы

С.В. Рязанцев, д.м.н., проф., С.С. Павлова, И.В. Фанта, к.м.н.

Адрес для переписки: Светлана Сергеевна Павлова, s-ultraviolet@mail.ru

Для цитирования: Рязанцев С.В., Павлова С.С., Фанта И.В. Антибиотикорезистентность сегодня. Возможные альтернативы. Эффективная фармакотерапия. 2022; 18 (46): 6–11.

DOI 10.33978/2307-3586-2022-18-46-6-11

Общепризнанная тенденция роста антибиотикорезистентности требует от медицинского сообщества изменения парадигмы стартовой терапии внебольничных инфекций дыхательных путей и ЛОР-органов. С учетом возрастающей резистентности бактериальных возбудителей к антимикробным препаратам в мире в целом и в России в частности разрабатываются конкретные шаги по возможному снижению антибиотикорезистентности в оториноларингологии. Речь идет о своевременном включении в схему терапии инфекций ЛОР-органов противовоспалительных препаратов на основе растительного сырья с противовирусным, антибактериальным и противовоспалительным действием в целях профилактики бактериальных осложнений и минимизации необоснованного применения системных антибиотиков.

Цель данного исследования – оценить эффективность коррекции состояний, встречающихся при хроническом полипозно-гнойном риносинусите, с использованием в комплексной терапии препарата растительного происхождения, содержащего экстракт пеларгонии сидовидной, с противовоспалительным и антибактериальным эффектами.

Материал и методы. В исследовании участвовали 54 пациента с хроническим полипозно-гнойным риносинуситом. У 38 из них стаж заболевания превышал десять лет. Показано, что использование экстракта пеларгонии сидовидной в комплексном лечении больных с данной патологией позволяет добиться стойкой ремиссии и снижения числа рецидивов полипозного процесса в дальнейшем.

Выводы. С целью предупреждения рецидивов хронического полипозно-гнойного риносинусита можно рекомендовать проведение хирургического вмешательства в сочетании с пероральным введением экстракта пеларгонии сидовидной до и после операции.

Ключевые слова: антибиотикорезистентность, фитотерапия, EPs 7630, пеларгония сидовидная, местные противовоспалительные средства

Мировым медицинским сообществом отмечается широкая распространенность различных оториноларингологических нозологий, в структуре которых немалую долю занимают воспалительные заболевания полости носа и глотки, такие как острый и хронический ринит/риносинусит, хронический полипозный

синусит, фарингит или тонзиллофарингит, являющиеся одной из самых частых причин обращения за первичной и специализированной медицинской помощью к оториноларингологу. Обычно пациенты предъявляют жалобы на болевой синдром в горле, назальную обструкцию, постназальный синдром [1–3].



Пациент, испытывающий болевые ощущения, хочет как можно скорее получить адекватную помощь по облегчению симптомов, существенно снижающих качество его жизни. Активный поиск методов лечения, желание обратиться к специалисту за помощью, появление новых жалоб или усиление имеющихся в свою очередь могут приводить к нерациональному самолечению или полипрагмазии, в частности к чрезмерному, необоснованному назначению системной антибактериальной терапии [4].

Ключевым открытием медицины первой половины 20-го столетия стало выделение А. Флемингом в 1928 г. антибиотика пенициллина [5, 6]. На протяжении последующих десятилетий фармакологическая отрасль развивалась по пути совершенствования антибиотиков, схем и способов их использования в клинической практике. Как следствие – возникновение ряда проблем, обусловленных возрастающей частотой бесконтрольного и необдуманного применения этих препаратов. Безусловно, ключевой из них является множественная лекарственная устойчивость бактерий [7, 8].

В американском руководстве по рациональному применению антибиотиков при остром фарингите у взрослых сказано, что в США антибиотики применяются у 75% взрослых пациентов с острым фарингитом, хотя этиология острого фарингита в большинстве случаев вирусная и только у 5–15% взрослых пациентов заболевание вызвано бета-гемолитическим стрептококком группы А [2].

В Австралии системные антибиотики назначаются в 4–9 раз чаще, чем предписано терапевтическими рекомендациями. В Южной Корее показатель назначения антибиотиков достигает 58,7%, в Сербии – 87–96%. В России врачи назначают системные антибактериальные препараты при неосложненной форме острой респираторной вирусной инфекции (ОРВИ) в среднем в 59,6% случаев [9, 10].

Самостоятельное назначение пациентами антибиотиков (на всякий случай) при ОРВИ и вирусной диарее, неправильно подобранная врачом доза, неподходящий препарат, недостаточная длительность приема и/или неоправданные комбинации антибиотиков способствовали повышению устойчивости бактерий к антибактериальным лекарственным средствам. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), в настоящее время устойчивость бактерий представляет серьезную угрозу общественному здоровью. Согласно европейским данным, в 2017 г. причиной более чем 37 тыс. летальных исходов стали резистентные микроорганизмы, а экономические потери превысили 7 млрд евро.

По оценке Центра по контролю и профилактике заболеваний США, зарегистрировано свыше 35 900 смертей в результате осложнений, вызван-

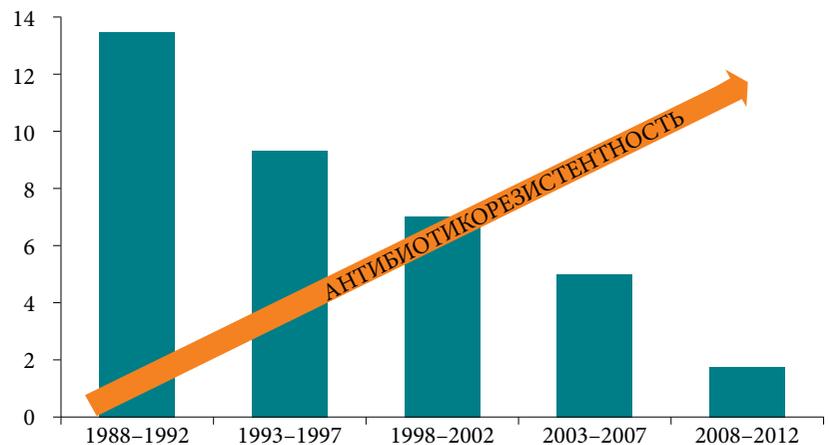


Рис. 1. Количество новых системных антибактериальных препаратов, зарегистрированных в США (пятилетние периоды, до 2012 г.)

ных антибиотикорезистентными штаммами микроорганизмов, что обходится бюджету более чем в 20 млрд долларов в год. По прогнозам, к 2050 г. количество кумулятивных смертей увеличится до 350 млн [1, 2, 11, 12].

Как видим, использование антибактериальной терапии не всегда оправданно. В течение последних лет наблюдается тенденция к росту резистентности пневмококков к макролидам почти на 20% и распространению штаммов со сниженной чувствительностью к пенициллину до 30% [13].

К сожалению, рост антибиотикорезистентности происходит на фоне дефицита новых системных антибактериальных препаратов (рис. 1) [14, 15]. Ситуация осложняется недостатком новых противомикробных препаратов. Рынок антибиотиков, несмотря на высокую неудовлетворенную потребность, остается непривлекательным для инвестиций. Многие фармацевтические компании прекратили работу в этом направлении из-за сложности проведения клинических исследований и ограниченной экономической привлекательности разработки новых субстанций. В последние годы для лечения инфекций дыхательных путей зарегистрировано лишь несколько новых антибактериальных препаратов (для лечения тяжелых инфекций дыхательных путей на госпитальном этапе), однако ни одного нового антибиотика для амбулаторного лечения респираторных инфекций в последние годы не зарегистрировано.

Антибиотики при вирусной инфекции:

- ✓ не оказывают противовирусного действия;
- ✓ могут привести к развитию резистентности у бактерий;
- ✓ способны вызывать нежелательные лекарственные реакции;
- ✓ не предупреждают развития бактериальных осложнений;
- ✓ увеличивают стоимость лечения.



Рост антибиотикорезистентности потребовал изменения парадигмы стартовой терапии внебольничных инфекций дыхательных путей и ЛОР-органов. С учетом возрастающей резистентности к антибиотикам в мире в целом и в России в частности Национальная медицинская ассоциация оториноларингологов (НМАО) разработала конкретные шаги по возможному снижению антибиотикорезистентности в оториноларингологии. Речь прежде всего идет о своевременном включении в схему терапии небактериальных инфекций ЛОР-органов противовоспалительных препаратов на основе растительного сырья с противовирусным и антибактериальным действием в целях профилактики бактериальных осложнений и минимизации применения системных антибиотиков. Совет экспертов отмечает высокий профиль безопасности препаратов на основе растительного сырья наряду с их доказанной эффективностью, а также отсутствие неблагоприятных лекарственных взаимодействий, что позволяет сочетать растительные препараты с любыми лекарственными средствами как системного, так и местного действия. Указанные средства могут применяться как самостоятельные лекарственные средства на вирусной и пост-вирусной стадиях инфекционных заболеваний ЛОР-органов [16].

Европейские рекомендации по лечению острых риносинуситов EPOS-2020 [17] рассматривают как эффективное средство для лечения инфекций верхних дыхательных путей препараты на основе растительного сырья. Согласно североамериканским рекомендациям по лечению ОРВИ, препараты на основе растительных экстрактов можно включать в терапию пациентов, страдающих кашлем, спровоцированным постназальным синдромом [18].

В качестве ценной терапевтической альтернативы обычным антимикробным препаратам рассматривают противомикробное средство растительного происхождения на основе экстракта пеларгонии ситовидной, которое можно использовать для лечения острых и хронических инфекционно-воспалительных заболеваний ЛОР-органов, таких как синусит, ринофарингит, тонзиллофарингит, бронхит. Экстракт пеларгонии ситовидной не имеет выраженных побочных действий. Высокий терапевтический эффект обеспечивается сбалансированным природным составом. Входящие в него компоненты усиливают действие друг друга. Активными веществами экстракта южноафриканского растения *Pelargonium sidoides* (EPs 7630) являются:

■ кумарины (умкалин, умкалин-7-0-моногликозид, умкалин-7-0-дигликозид, 7-0-метилумкалин, скополетин, скополин);

■ флавоноиды (кверцетин, кемферол);

■ кислоты (кофейная, галловая, умкалиновая, хлорогеновая, кремниевая) и их производные;

■ флавонол-3-олы (афзелицин, катехин, галлокатехол);

■ фитостеролы;

■ танины;

■ микроэлементы (железо, цинк, марганец, медь).

Данные соединения характеризуются противовоспалительной активностью вследствие стимуляции иммунных реакций, вызывают рост фагоцитарной активности макрофагов, индукцию выработки цитокинов (интерферона и фактора некроза опухоли альфа), обладают антимикробной активностью в отношении как грамположительной (*Streptococcus pneumoniae*, *S. haemolyticus*, *Staphylococcus aureus*), так и грамотрицательной флоры (*Klebsiella pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli*, *Proteus mirabilis*, *Mycobacterium tuberculosis*). Антибактериальное действие проявляется в увеличении адгезии бактерий к десквамативным эпителиальным клеткам [19, 20], что важно для предотвращения бактериальной инвазии в подслизистую ткань, и уменьшении адгезии бактерий к живым эпителиальным клеткам и соответственно ингибировании размножения бактерий.

Фитоэкстракты оказывают противовирусное действие, препятствуя репликации большинства респираторных вирусов. Исследование вирус-индуцированных цитопатогенных эффектов и титров вирусов показало, что экстракт пеларгонии ситовидной в концентрации до 100 мкг/мл предотвращает репликацию штаммов вируса сезонного гриппа А (H1N1, H3N2) за счет блокирования гемагглютининов и ингибирования нейраминидазы на поверхности вируса гриппа, респираторного синцитиального вируса, коронавируса человека, вируса парагриппа и вируса Коксаки (таблица) [21] и/или продуцируемой вирусом нейраминидазы [22, 23].

Как известно, постназальный синдром в большинстве случаев потенцирует поддержание хронического воспаления глотки. Доказано, что скорость движения ресничек эпителия слизистой оболочки полости носа – важнейший параметр очистки дыхательных путей от внешних загрязнений. Повреждение мукоцилиарной системы

Противовирусная активность: ингибирование репликации вирусов

Тип вируса	Снижение титра вируса
Вирус гриппа H1N1 (сезонный)	Полное подавление
Вирус гриппа H3N2 (сезонный)	Полное подавление
Респираторный синцитиальный вирус	Полное подавление
Вирус Коксаки А9	В 10 000 раз
Вирус парагриппа-3	В 150 раз
Коронавирус HCoV-229E	В 10 раз*

* Десятикратное снижение титров вируса может быть достаточным для предотвращения развития вирусной инфекции.



приводит к скоплению слизи в носу и околоносовых пазухах, провоцируя развитие мучительного для пациентов постназального синдрома. Экстракт пеларгонии ситовидной стимулирует частоту биения ресничек мерцательного эпителия респираторного тракта до 40%, облегчает транспорт слизи из дыхательных путей и стимулирует элиминацию внешних агентов, способствуя уменьшению отека слизистой оболочки полости носа и улучшению носового дыхания. В результате уменьшения количества патогенной флоры и подавления ее пролиферации проявляется секретомоторное действие *Pelargonium sidoides* (EPs 7630) (рис. 2) [24–31].

Благодаря тройному механизму действия препарат на основе пеларгонии ситовидной препятствует реинфекции и хроническому течению заболевания (рис. 3).

Цель

На базе Санкт-Петербургского научно-исследовательского института уха, горла, носа и речи проведено исследование эффективности противовоспалительного и антибактериального действия препарата, в состав которого входит экстракт пеларгонии ситовидной, у пациентов с диагнозом хронического полипозно-гнояного риносинусита.

Материал и методы

В исследовании участвовали 54 пациента. 38 из них имели стаж заболевания свыше десяти лет. Часть из них ранее перенесла оперативное лечение по поводу данного заболевания, но в течение 2–5 лет после хирургического вмешательства отмечалось развитие рецидива. Восемь пациентов регулярно получали терапию ингаляционными глюкокортикостероидами (ИнГКС), а полипотомиа проводилась неоднократно. У 16 пациентов в анамнезе имела место сопутствующая патология: бронхиальная астма различной степени тяжести, крапивница, поллиноз.

В группу сравнения вошли 32 пациента. Им назначали классическую схему лечения, включавшую хирургическое лечение, дополненное ИнГКС.

В основной группе, состоящей из 22 пациентов, перед планируемым хирургическим вмешательством осуществлялся пероральный прием экстракта пеларгонии ситовидной по 30 капель три раза в день в течение 14 дней. Препарат принимали до еды, запивая небольшим количеством жидкости. Хирургическое вмешательство проводилось с использованием эндоскопической аппаратуры эндоназальным микрохирургическим доступом. Объем вмешательства определяли по степени распространенности полипозного процесса в полости носа и околоносовых пазухах. В каждом случае вмешательство носило щадящий характер и было нацелено на восстановление функций носа и околоносовых пазух.

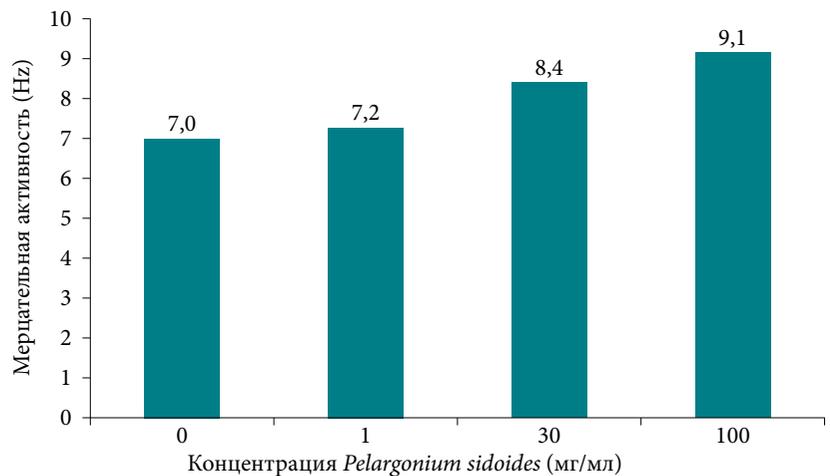


Рис. 2. Увеличение активности мерцательного эпителия в результате воздействия экстракта пеларгонии ситовидной



Рис. 3. Фармакологический профиль экстракта *Pelargonium sidoides* (EPs 7630)

С целью профилактики рецидивов полипозного процесса в послеоперационном периоде каждому пациенту в течение четырех недель назначали пероральный прием экстракта пеларгонии ситовидной по 30 капель три раза в день и ИнГКС по два впрыскивания в каждую половину носа два раза в день.

Эффективность терапии оценивали на основании динамики риноскопических, риноманометрических, компьютерно-томографических показателей. К моменту выписки из стационара, на 4–6-й день после операции, пациенты основной группы отмечали удовлетворительное носовое дыхание и отсутствие реактивных явлений со стороны слизистой оболочки полости носа и мягких тканей лица. Восстановление носового дыхания у пациентов этой группы в полном объеме наблюдалось через 20 дней после операции.



Согласно результатам эндоскопического исследования полости носа после курса лечения с использованием экстракта пеларгонии ситовидной, не обнаружено полипозных образований через полгода после операции у 82% пациентов. У 18% больных наблюдались незначительные изменения со стороны слизистой оболочки в виде единичных образований среднего носового хода, невидимых при обычной эндоскопии. У всех пролеченных с использованием экстракта пеларгонии ситовидной пациентов через полгода после хирургического вмешательства отмечалось свободное носовое дыхание. Осложнений и рецидивов хронического полипозного процесса и сопутствующей бронхиальной астмы не зафиксировано.

Через год после проведенного курса лечения у пациентов основной группы отмечалось клиническое улучшение, все пациенты находились

в стадии ремиссии. Наблюдение за пациентами продолжается.

В группе сравнения через полгода после хирургического вмешательства рецидив зарегистрирован в 40% случаев. У пациентов наблюдались единичные полипозные образования, затрудненное в той или иной степени носовое дыхание.

Предлагаемый нами способ имеет существенные преимущества перед классическим. Главное из них – обеспечение стойкой ремиссии (на текущий момент более полугода), причем больные продолжают наблюдаться без рецидивов заболевания.

При использовании экстракта пеларгонии ситовидной не зарегистрировано случаев обострения аллергических заболеваний, а также нежелательных побочных реакций. ☺

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература

1. Van der Velden A.W., Sessa A., Altiner A., et al. Patients with sore throat: a survey of self-management and healthcare-seeking behavior in 13 countries worldwide. *Pragmat. Obs. Res.* 2020; 11: 91–102.
2. Pelucchi C., Grigoryan L., Galeone C., et al. Guideline for the management of acute sore throat. *Clin. Microbiol. Infect.* 2012; 1: 1–28.
3. Анготоева И.Б., Мушьян И.А. Боль в горле и ее причины. *Российская оториноларингология.* 2019; 18 (3): 17–21.
4. Осипова В.В. Психологические аспекты боли. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2010; 1: 4–9.
5. Kong K.-F., Schnepfer L., Mathee K. Beta-lactam antibiotics: from antibiosis to resistance and bacteriology. *APMIS.* 2010; 118 (1): 1–36.
6. King D.T., Sobhanifar S., Strynadka N.C.J. One ring to rule them all: Current trends in combating bacterial resistance to the beta-lactams. *Protein Sci.* 2016; 4 (25): 787–803.
7. Roca I., Akova M., Baquero F., et al. The global threat of antimicrobial resistance: science for intervention. *New Microbes New Infec.* 2015; 6: 22–29.
8. Nikaido H. Multidrug resistance in bacteria. *Ann. Rev. Biochem.* 2009; 78: 119–146.
9. Николаева С.В., Горелов А.В. Острые респираторные инфекции у детей: рациональный подход к терапии. *РМЖ. Медицинское обозрение.* 2019; 3 (3): 57–59.
10. Николаева С.В., Усенко Д.В., Хлыповка Ю.Н. и др. Респираторные инфекции сочетанной этиологии в клинической практике педиатра. *Медицинский совет.* 2021; 1: 78–82.
11. Boucher H.W. Bad bugs, no drugs 2002–2020: progress, challenges, and call to action *Trans. Am. Clin. Climatol. Assoc.* 2020; 131: 65–71.
12. Spinks A., Glasziou P.P., Del Mar C.B. Antibiotics for sore throat. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2013; 11: CD000023.
13. Ильина С.В. Нерациональное использование антибиотиков в медицине: кризис антибиотикорезистентности, и что мы можем сделать. *Педиатрическая фармакология.* 2017; 14 (6): 508–514.
14. Мудрицкая Т.Н., Жукова Н.В., Костюкова Е.А., Григоренко Е.И. Еще раз об антибиотиках, их безопасности и антибиотикорезистентности. Часть 1. *Крымский терапевтический журнал.* 2020; 4: 12–17.
15. Мудрицкая Т.Н., Жукова Н.В., Костюкова Е.А., Григоренко Е.И. Еще раз об антибиотиках, их безопасности и антибиотикорезистентности. Часть 2. *Крымский терапевтический журнал.* 2021; 1: 20–25.
16. Янов Ю.К., Дайхес Н.А., Абдулкеримов Х.Т. и др. Резолюция совета экспертов НМАО по проблеме антибиотикотерапии в оториноларингологии. *Российская оториноларингология.* 2019; 1(98): 135–138.
17. Fokkens W.J., Lund V.J., Hopkins C., et al. European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2020. *Rhinology.* 2020; 29: 1.
18. Fashner U., Ericsson K., Werner S. Treatment of the common cold in children and adults. *Am. Fam. Physician.* 2012; 86 (2): 153–159.
19. Conrad A., Jung I., Tioua D., et al. Extract of *Pelargonium sidoides* (EPs 7630) inhibits the interactions of group A-streptococci and host epithelia in vitro. *Phytomedicine.* 2007; 14 (6): 52–59.



20. Маркина А.Н., Капустина Т.А., Парилова О.В., Белова Е.В. Особенности биоценоза слизистой оболочки глотки и носа у больных с хронической патологией ЛОР-органов, ассоциированной с хламидийной инфекцией. Российская оториноларингология. 2020; 19 (4): 66–73.
21. Michaelis M., Doerr H.W., Cinatl Jr.J. Investigation of the influence of EPs® 7630, a herbal drug preparation from *Pelargonium sidoides*, on replication of a broad panel of respiratory viruses. *Phytomedicine*. 2011; 18 (5): 384–386.
22. Kolodziej H. Antimicrobial, antiviral and immunomodulatory activity studies of *Pelargonium sidoides* (EPs® 7630) in the context of health promotion. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2011; 4 (10): 1295–1314.
23. Theisen L.L., Müller C.P. EPs® 7630 (Umckaloabo®), an extract from *Pelargonium sidoides* roots, exerts anti-influenza virus activity in vitro and in vivo. *Antiviral Res.* 2012; 94 (2): 147–156.
24. Kolodziej H., Schulz. Umckaloabo®, part 1. From the traditional application to modern phytotherapy. *Swiss Journal of Integrative Medicine*. 2004; 16 (1): 12–17.
25. Захарова Г.П., Шабалин В.В., Иванов Н.И. и др. Фундаментальная и прикладная технологии диагностики нарушения двигательной активности реснитчатого эпителия верхних дыхательных путей. Российская оториноларингология. 2021; 20 (3): 27–32.
26. Janecki A., Conrad A., Engels I., et al. Evaluation of an aqueous-ethanolic extract from *Pelargonium sidoides* (EPs® 7630) for its activity against group A-streptococci adhesion to human HEp-2 epithelial cells. *J. Ethnopharmacol.* 2011; 133 (1): 147–152.
27. Вязников Д.А. Состояние мукоцилиарной активности слизистой оболочки остиомеатального комплекса в прогнозировании воспалительных заболеваний околоносовых пазух. Российская оториноларингология. 2018; 1: 38–41.
28. Neugebauer P., Mickenhagen A., Siefer O., Walger M. A new approach to pharmacological effects on ciliary beat frequency in cell cultures – exemplary measurements under *Pelargonium sidoides* extract (EPs® 7630). *Phytomedicine*. 2005; 12 (1–2): 46–51.
29. Kayser O., Kolodziej H. Highly oxygenated coumarins from *Pelargonium sidoides*. *Phytochemistry*. 1995; 39: 1181–1185.
30. Рязанцев С.В., Павлова С.С., Тырнова Е.В. Возможности фитопрепаратов в современной стратегии терапии хронического полипозного риносинусита. Медицинский совет. 2021; 6: 138–144.
31. Brendler T., Van Wyk B.-E. A historical, scientific and commercial perspective on the medicinal use of *Pelargonium sidoides* (Geraniaceae). *Journal of Ethnopharmacology*, 2008; 119 (3): 420–433.

Antibiotic Resistance Today. Possible Alternatives

S.V. Ryazantsev, PhD, Prof., S.S. Pavlova, I.V. Fanta, PhD

Saint Petersburg Research Institute of Ear, Throat, Nose and Speech

Contact person: Svetlana S. Pavlova, s-ultraviolet@mail.ru

The global trend of increasing antibiotic resistance requires the medical community to change the paradigm of starting therapy for community-acquired infections of the respiratory tract and ENT organs. Taking into account the increasing resistance of bacterial pathogens to antimicrobial drugs all over the world and in Russia in particular, concrete steps are being developed to possibly reduce antibiotic resistance in the framework of otorhinolaryngology, which consist in the need for timely inclusion of anti-inflammatory drugs based on plant raw materials with antiviral and antibacterial effects and anti-inflammatory effects in the treatment regimen of ENT infections, what can contribute to the prevention of bacterial complications and minimize the unjustified use of systemic antibiotics.

The purpose of this study is to evaluate the effectiveness of the correction of conditions occurring in chronic polypous-purulent rhinosinusitis, using in complex therapy a drug of plant origin containing in its composition an extract of *pelargonium sidoides*, which has anti-inflammatory and antibacterial effects.

Material and methods. The study included 54 patients diagnosed with chronic polypous-purulent rhinosinusitis. Of these, 38 people had more than 10 years of medical experience. It is shown that the use of *pelargonium* sieve extract in the complex treatment of patients with this pathology allows to achieve stable remission and reduce the number of recurrences of the polyposis process in the future.

Conclusions. In order to prevent relapses of chronic polypous-purulent rhinosinusitis, our experience allows us to recommend surgical intervention in combination with oral administration of *pelargonium* citrate extract before and after surgery.

Key words: antibiotic resistance, herbal medicine, EPs 7630, sieve *pelargonium*, local anti-inflammatory agents